

The *C. elegans* potassium leak channel TWK-7 and the canonical $G\alpha_s$ -Protein Kinase A pathway act epistatically in GABAergic motor neurons to affect locomotion behavior

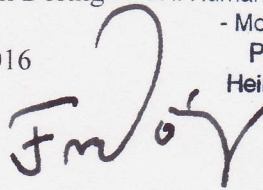
Die Änderung des Bewegungsverhaltens in Anpassung an sich verändernde Umwelteinflüsse ist eine zentrale Eigenschaft vieler Lebewesen und ist lebensnotwendig für die Flucht, die Futtersuche und anderen komplexen Verhaltensweisen. Über die molekularen Regulatoren dieses adaptiven Bewegungsverhaltens ist bislang wenig bekannt. Die evolutionär konservierten eukaryotischen Kalium-Kanäle mit zwei Poren-Domänen (K_2P) wurden als Spannungs-unabhängige Hintergrund K^+ Kanäle identifiziert und charakterisiert. Sie verändern das Membranpotential und damit die Erregbarkeit von Zellen. Mit Hilfe genetischer Ansätze im Modellorganismus *Caenorhabditis elegans*, Zelltyp-spezifischen Funktionsanalysen und detaillierten Untersuchungen zum Bewegungsverhalten konnten wir zeigen, dass der K_2P Kanal TWK-7 die Aktivität zweier Bewegungsarten, nämlich Schwimmen und Kriechen, in einer koordinierten Art und Weise modulieren kann. Die in exzitatorischen cholinergen Typ-B und inhibitorischen GABAergen Typ-D Motorneuronen exprimierten TWK-7 Poren beeinflussen diejenigen Aspekte des adaptiven Bewegungsverhaltens, die für eine induzierte, schnelle und gerichtete Bewegung charakteristisch sind. Zur Identifizierung von Signalwegen, die dieses Bewegungsverhalten über TWK-7 regulieren, haben wir einen Screen basierend auf der Vorwärtsgenetik durchgeführt. Hierbei gelang die Identifizierung eines neuen Funktionsverlustallels *cau-1* des Gens *kin-2*. Dieses Gen kodiert für die inhibitorische Untereinheit der Proteinkinase A (PKA-1/KIN-1), die im kanonischen Signalwegs $G\alpha_s$ ihre Funktion erfüllt. Wir konnten zeigen, dass ein aktiver $G\alpha_s$ -PKA Signalweg und/oder ein TWK-7-Nullallel schnelle, nachhaltige und Kriechbewegungen in vorwärtsrichtung auslösen. Dabei beeinflussen $G\alpha_s$ -PKA und TWK-7 epistatisch fünf zentrale Charakteristika einer stimulierten Vorwärtsbewegung - Geschwindigkeit, Richtung, Wellenparameter, Nachhaltigkeit und Geradlinigkeit - in GABAergen D-Typ Motorneuronen. In dieser Arbeit etablieren wir TWK-7 als einen Hauptkandidaten, der für die Modulation einer nachhaltigen, schnellen und gerichteten Vorwärtsbewegung auf der Ebene der cholinergen B-Typ und GABAergen D-Typ Motorneuronen

ZUSAMMENFASSUNG

in Frage kommt. Weiterhin zeigen die genetischen Experimente, dass dieses adaptive Bewegungsverhalten durch den $G\alpha_s$ -PKA Signalweg, der über TWK-7 seine Wirkung in GABAergen D-Typ Motorneuronen entfaltet, gesteuert wird. Somit haben wir einen sehr einfachen Mechanismus identifiziert, der komplexes Bewegungsverhalten auf neuronaler Ebene unter Beteiligung von $G\alpha_s$ -PKA und TWK-7 erklären könnte.

Erster Berichterstatter:

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Prof. Dr. Frank Döring Institut f. Humanernährung u. Lebensmittelkunde
- Molekulare Prävention -
Kiel, 19.05.2016 Prof. Dr. F. Döring
Heinrich-Hecht-Platz 10
D-24118 Kiel



Eingereicht von:

M.Sc. Dieter-Christian Gottschling

Kiel, 19.05.2016

